

AU

SI I PN="FR 2590897"
?t/9/1

1/9/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007162235

WPI Acc No: 1987-159244/198723

XRAM Acc No: C87-066431

New 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinyl-pyrimidine(s-) -
useful as activators of hair growth and for treating alopecia(s)

Patent Assignee: KEMYOS BIO MED RES (KEMY-N)

Inventor: MATTACCHIN M; SACCANI E; SACCANI R

Number of Countries: 003 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2183632	A	19870610	GB 8530065	A	19851206	198723 B
DE 3544267	A	19870619	DE 3544267	A	19851214	198725
FR 2590897	A	19870605	FR 8517798	A	19851202	198729
DE 3544267	C	19890720				198929
GB 2183632	B	19900404				199014

Priority Applications (No Type Date): GB 8530065 A 19851206; DE 3544267 A
19851214; FR 8517798 A 19851202

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3544267	A		6		

Abstract (Basic): GB 2183632 A

6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinyl pyrimidine
derivs. and analogues of formula (I) are new. Where R = H or SO₃(-); R₁
= piperidin-1-yl, 3- or 4-hydroxypiperidin-1-yl or
4-carboxy-butylamino; but it is not piperidin-1-yl when R = H; A = (a)
when R = H, N-acetylcysteine, thiosalicylic acid,
2-carboxymethyl-cysteine or 2-benzoylmercaptopropionylglycine; or (b)
when R = SO₃(-), arginine, methyl cysteine, lysine or the dimethyl
ester of carboxycysteine. Gps. derived from amino acids are D-, L- or
DL-forms.

USE/ADVANTAGE - (I) are activators of hair growth and on daily
appln. to the scalp for 2 or 3 months, they show satisfactory results
in treating different forms of alopecia and in controlling the
functional states of scaling of hair structures causing the balding
process. (I) include metabolites of minoxidil, but they do not have
activity on the vascular system. They show a superior action on hair
growth to minoxidil when used in equiv. amts. See US3382247. (I) are
used in lotions, shampoos, balms, creams, etc. at 0.2 - 10% concn.

0/0

Abstract (Equivalent): DE 3544267 C

1-Hydroxy-2-imino-4- (4-hydroxypiperidine-1-yl)
-6-amino-1,2-dihydropyrimidine salts of formula (I) are new. In (I),
A(-) is the anion of N-acetylcysteine, thiosalicylic acid,
S-carboxymethyl cysteine or 2-benzoylthio propionyl-glycine. Pref.
prepn. of cpds. (I) comprises condensn. of 2,6-diamino
-4-chloropyrimidine with 4-hydroxypiperidine (excess) in pyridine at
100 deg.C; followed by N-oxidn. with H₂O₂ in MeOH and then salt
formation.

USE - Cpds. (I) stimulate hair growth. (6pp)

Abstract (Equivalent): GB 2183632 B

Compound of general formula (I) in which A represents a compound of acid nature, selected from the group containing N-acetyl cysteine, thiosalicycylic acid, S-carboxymethyl cysteine and 2-benzoylmercapto-propionyl-glycine.

Title Terms: NEW; AMINO; DI; HYDRO; HYDROXY; IMINO; PIPERIDINYL; PYRIMIDINE; USEFUL; ACTIVATE; HAIR; GROWTH; TREAT; ALOPECIA

Derwent Class: B03; D21; E13

International Patent Class (Additional): A61K-007/06; A61K-031/09; C07C-101/02; C07C-129/12; C07C-149/40; C07C-153/00; C07D-211/40; C07D-239/46; C07D-295/12; C07D-401/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D12; B12-L05; D08-B03; E07-D12; E10-A17; E10-B01C; E10-B02D1; E10-B02D5; E10-C03; E10-C04C

Chemical Fragment Codes (M2):

01 C316 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F433 F542 H1 H100 H102 H122
H2 H201 H211 H401 H421 J011 J171 K0 K410 K421 K8 K810 K850 L3 L355
L910 M280 M314 M320 M321 M332 M342 M381 M391 M413 M510 M522 M530
M540 M650 M710 M771 M903 M904 P930 8723-11402-N
02 G010 G011 G100 H100 H101 H181 H182 H494 H498 H598 J0 J011 J012 J131
J171 J172 J231 J272 J290 J371 L250 M210 M211 M262 M271 M272 M280
M281 M282 M311 M312 M314 M315 M320 M321 M331 M332 M340 M342 M343
M344 M349 M381 M391 M392 M414 M416 M510 M520 M531 M540 M620 M630
M710 M771 M903 M904 P930 8723-11402-N 8723-11403-N 8723-11404-N
8723-11405-N 8723-11406-N

Chemical Fragment Codes (M3):

01 C316 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F433 F542 H1 H100 H102 H122
H2 H201 H211 H401 H421 J011 J171 K0 K410 K421 K8 K810 K850 L3 L355
L910 M280 M314 M320 M321 M332 M342 M381 M391 M413 M510 M522 M530
M540 M650 M710 M771 M903 M904 P930
02 G010 G011 G100 H100 H101 H181 H182 H494 H498 H598 J0 J011 J012 J131
J171 J172 J231 J272 J290 J371 L250 M210 M211 M262 M271 M272 M280
M281 M282 M311 M312 M314 M315 M320 M321 M331 M332 M340 M342 M343
M344 M349 M381 M391 M392 M414 M416 M510 M520 M531 M540 M620 M630
M710 M771 M903 M904 P930

Generic Compound Numbers: 8723-11402-N; 8723-11403-N; 8723-11404-N;
8723-11405-N; 8723-11406-N

REPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
A PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 590 897

(21) N° d'enregistrement national :

85 17798

(51) Int Cl^a : C 07 D 239/48, 401/04; A 61 K 7/06; C 07 C
149/247, 149/24, 149/40 // (C 07 D 401/04, 239:48,
211:40).

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

Date de dépôt : 2 décembre 1985.

Origine :

Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 23 du 5 juin 1987.

Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : KEMYOS BIO MEDICAL RESEARCH
s.r.l. société italienne. — IT.

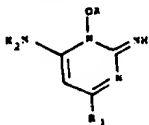
(72) Inventeur(s) : Renato Sacconi, Margherita Mattac et En-
rica Sacconi.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : S.C. Ernest Gutmann et Yves Plasse-
raud.

Nouveaux dérivés de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-pyrimidine, leur procédé de préparation et composi-
tions cosmétiques les renfermant.

On décrit des nouveaux sels de formule générale I :



représente hydrogène ou un groupe SO_2^- ; R_1 représente
groupe pipéridine-1-yle, 3-hydroxy-pipéridine-1-yle, 4-
oxy-pipéridine-1-yle ou 4-carboxybutylamine, à la condition
lorsque R est hydrogène R_1 diffère de pipéridine-1-yle.
représente un composé de nature acide choisi entre le
ype qui comprend N-acétyl-cystéine, acide thiosalicylique,
oxy-cystéine, 2-benzoylmercapto-propionylglycine; lorsque
st un groupe SO_2^- , A représente au contraire un composé
ique choisi entre le groupe qui comprend arginine, méthyl-
térine, lysine ou diméthyl ester de la carboxy-cystéine;
upes dérivés des acides aminés peuvent être sous forme L
ou D, L.

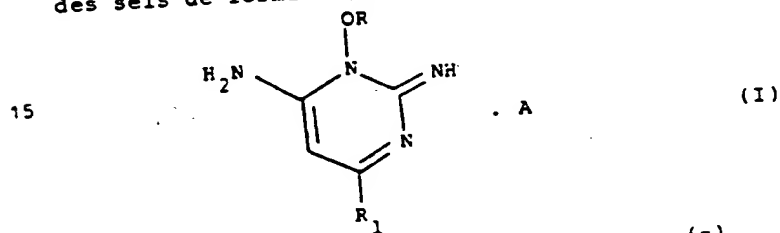
Les composés I sont utiles comme activateurs pour la pousse
des cheveux et pour le traitement des différentes formes
d'alopécie.

2590897

5

La présente invention concerne de nouveaux sels utiles comme activateurs de la pousse des cheveux, un procédé pour leur préparation et les formulations qui les contiennent comme ingrédients actifs.

10 Plus précisément, la présente invention concerne des sels de formule générale I :



20 où R représente hydrogène ou un groupe $\text{SO}_3^{(-)}$;
 R_1 représente un groupement pipéridine-1-yle, 3-hydroxy-pipéridine-1-yle, 4-hydroxy-pipéridine-1-yle ou 4-carboxybutylamine, à la condition que lorsque R est hydrogène, R_1 diffère de pipéridine-1-yle ;
25 A représente un composé de nature acide choisi entre le groupe qui comprend N-acétyl-cystéine, acide thiosalicylique, carboxy-cystéine, 2-benzoylmercapto-propionylglycine ; lorsque R est un groupe $-\text{SO}_3^-$, A représente au contraire un composé de nature basique choisi entre le
30 groupe qui comprend arginine, méthylcystéine, lysine ou diméthyl ester de la carboxy-cystéine ; groupes A dérivés des acides aminés peuvent être sous forme L, D ou D,L.

Composés I ont montré une activité stimulante
35 pour la croissance des cheveux.

On connaît déjà des produits projetés pour le traitement des altérations du cuir chevelu, ayant une incidence sur l'esthétique de la personne. Même s'ils ont un résultat douteux pour la conservation de la chevelure, ces produits donnent des avantages dans l'alopecie, dans la calvitie et dans les états séborrhéiques, lorsqu'ils sont employés au début des manifestations pathologiques.

Les formulations de ces produits sont composées par un véhicule hydro-alcoolique-glycérique équilibré de façon à favoriser l'activité des ingrédients actifs, constitués par des ingrédients actifs comme camphre, thymol, soufre colloïdal, résorcine, sels de quinine, pilocarpine, acétylrésorcine, bactéricides, fongicides et microergiques (Vitamine A, Vitamine B, acide pantothénique, oestrogènes, extraits placentaires, héparinoïdes).

Dans le domaine cosmétique, on utilise aussi d'autres produits capables d'intervenir sur les insultes de tige des cheveux par traitements esthétiques (permanente, décoloration, teintures) ou liés à facteurs constitutionnels ou ambiants.

Ces produits, dont l'efficacité est insuffisamment documentée, comprennent, d'abord, les lysates protéiques des prolamines et scléroprotéines (cornuglie, cheveux, plumes, collagène, crin chevalin) qui, à cause de l'affinité pour les éléments de production cornée, agissent en formant une couche mince compensatoire, capable de réparer mécaniquement les processus d'usure. Au point de vue thérapeutique, les formulations existantes doivent être considérées comme des moyens avec une signification simplement symptomatique ou d'une manière générale préventive.

Récemment, on a montré une activité topique sur le cuir chevelu dans le cas d'un médicament connu à

effet cardio-vasculaire, le Minoxidyl ou 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-pipéridinopyrimidine (brevet USA N° 3382247).

Les composants ayant une structure pyrimidinique
5 dans les sels objets de la présente invention, c'est-à-dire la 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-pipéridinol)pyrimidine, la 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-pipéridinol)pyrimidine, la 6-amino-1-hydroxy-2-imino-4-(4-carboxybutylamino)pyrimidine et la 2,6-dia-
10 mino-4-(1-pipéridinyl)-1-(sulfoxy)pyrimidine sont les
métabolites du Minoxidyl et sont dépourvus d'activité
sur le système vasculaire, à l'exception de la 2,6-dia-
mino-4-(1-pipéridinyl)-1-(sulfoxy)pyrimidine.

Maintenant, on a trouvé d'une façon surprenante
15 que tous les métabolites gardent la même activité sur le
système pileux de celle du Minoxidyl et que les nouveaux
sels des métabolites objets de la présente invention
montrent une action au-dessus de celle expliquée par le
seul Minoxidyl, dans des quantités équivalentes, dans
20 les mêmes formulations cosmétiques.

Les formulations cosmétiques de l'invention per-
mettent d'obtenir, grâce à l'emploi quotidien prolongé
pendant 2-3 mois, des réponses satisfaisantes dans le
traitement des différentes formes d'alopecie et dans le
25 contrôle des états d'épuisement fonctionnel des struc-
tures pileuses qui provoquent le processus progressif de
la calvitie.

Les nouveaux sels qui sont objet de l'invention
sont ajoutés d'une façon opportune, en des proportions
30 entre 0,2 et 10 %, dans les baumes, les shampooings,
crèmes et lotions, soit tous seuls, soit en mélange ou
en combinaison avec d'autres substances actives. L'in-
vention a pour objet, en plus des formulations cosmé-
tiques, aussi les procédés pour obtenir chaque composé
35 et ses sels-nouveaux.

Les métabolites inactifs sont obtenus par réaction de la 4-chloro-2,6-diaminopyrimidine (I) avec la 3- ou 4-hydroxypipéridine ou l'acide 5-aminopentanoïque en excès, suivie par une oxydation avec de l'eau oxygénée dans une solution méthanolique, ce qui donne les N-oxydes correspondants, qui, par chauffage à 60°, sont transformés dans les hydroxy dérivés désirés.

Le métabolite actif sulfoné ($R = SO_3^-$, $R' = 1\text{-pipéridyl}$) est obtenu par réaction du Minoxidyl dans la pyridine avec l'acide chlorosulfonique à une température pas au-dessus de 5°. Par distillation de la pyridine, acidification et traitement avec l'acétonitrile, on obtient le sulfoxydérivé.

Selon la présente invention, les sels des métabolites non-vaso-actifs sont préparés par réaction avec la N-acétyl-cystéine, l'acide thiosalicylique, la S-carboxyméthylcystéine, la N-(2-benzoylthiopropionyl)glycine dans un rapport molaire 1:1 dans une solution ou une suspension dans des solvants constitués de préférence par des alcools C_1-C_4 éventuellement contenant de l'eau dans des proportions plus petites, à une température entre 10°C et 100°C, de préférence la température d'ébullition du solvant. En refroidissant la solution ou en évaporant le solvant, on obtient les sels désirés. Les sels peuvent être obtenus en ajoutant de l'acétone à la solution refroidie ou en lyophilisant les solutions aqueuses qui les contiennent.

Les sels du métabolite vasoactif sulfoné sont préparés en le faisant réagir avec la méthylcystéine, arginine, diméthyl S-carboxycystéine dans un rapport molaire 1:1 dans une solution ou suspension dans des solvants constitués de préférence par des alcools C_1-C_4 , éventuellement contenant de l'eau dans des proportions plus petites, à une température entre 10° et 100°, de préférence à la température d'ébullition du solvant. En

refroidissant les solutions ainsi obtenues ou en évaporant le solvant, on obtient les sels désirés.

Les sels peuvent être aussi obtenus en ajoutant de l'acétone à la solution refroidie ou en lyophilisant les solutions aqueuses qui les contiennent.

les exemples qui suivent illustrent ultérieurement l'invention sans nullement la limiter.

EXEMPLE 1.

a) 2,6-diamino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine.

10 On chauffe 3 g de 4-chloro-2,6-diamino-pyrimidine à 100° pour 1,5 heure avec 30 g de 3-hydroxypipéridine, on refroidit et on filtre. Le solide est mélangé sous forte agitation avec 30 ml de solution alcaline par NaOH.

15 On filtre et on extrait avec de l'acétonitrile bouillant. Après refroidissement et filtration, on obtient environ 3,2 g du produit désiré. Les analyses élémentaires confirment la structure.

Analyse élémentaire (P.M. = 209,25)

20 Calculé (%): C 51,66 H 7,23 N 33,47
Trouvé (%): 51,71 7,30 33,43

b) 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine.

25 On ajoute 30 ml d'eau oxygénée à 30 % à une solution de 18 g du composé préparé en a) dans 100 ml de méthanol, on maintient l'agitation pendant une heure, on évapore le solvant et on chauffe le résidu à 60° pendant 30 minutes. On refroidit et on cristallise dans l'éthanol absolu. On obtient 15 g du produit désiré. Les
30 analyses spectrales confirment la structure.

Analyse élémentaire (P.M. 225,25)

Calculé (%): C 47,99 H 6,71 N 31,09
Trouvé (%): 48,01 6,74 31,05

EXEMPLES 2-3.

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 1, en

remplaçant la 3-hydroxy-pipéridine par la 4-hydroxypipéridine et l'acide 5-aminopentanoïque, on a obtenu les produits illustrés dans le tableau suivant.

TABLEAU

Composé	Rendement en g	Poids mo- léculaire	Analyse élémentaire		
			Calculé Trouvé		
			C	H	N
6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-	15	225,25	47,99%	6,71%	31,09%
4-(4-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine			48,10%	6,81%	31,05%
6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-	15,5	242,26	44,62%	6,66%	28,91%
4-(4-carboxybutylamino)-pyrimidine			44,70%	6,72%	28,94%

EXEMPLE 4.

2,6-diamino-4-(1-pipéridinyl)-1-(sulfoxy)pyrimidine hydroxyde, sel intérieur.

29,09 g de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-pipéridinopyrimidine sont dissous dans 100 ml de pyridine. On refroidit à 0° et on ajoute lentement, en maintenant la température à 0° et sous agitation, 12 g d'acide chlorosulfonique. On maintient l'agitation pendant une heure à 0°, on ajoute 100 ml d'eau et on distille sous vide jusqu'à un volume réduit. Le résidu

est dissous dans 50 ml d'eau qui contient 2 % de carbonate de sodium, on extrait au chloroforme, on acidifie la solution aqueuse et on la concentre.

On laisse cristalliser à 10°, en obtenant 23 g de produit. Les analyses spectrales confirment la structure.

Analyse élémentaire (P.M. = 289,3)

Calculé (%) : C 37,36 H 5,23 N 24,21 S 11,08

Trouvé (%) : 37,51 5,32 24,36 11,05

10 EXEMPLE 5.

N-acétyl-cystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine (SKM/O14).

21,69 g de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine et 16,32 g de N-acétylcystéine sont dissous à chaud dans 100 ml d'alcool isopropylique. On refroidit, on ajoute 300 ml d'acétone, on sépare le précipité formé, qu'on lave avec de l'acétone et on sèche dans l'étuve.

On obtient environ 35 g de produit. Les analyses spectrales confirment la structure.

Analyse élémentaire (P.M. = 388,44)

Calculé (%) : C 43,29 H 6,23 N 21,64 S 8,25

Trouvé (%) : 43,40 6,24 26,71 8,29

EXEMPLES 6-8.

25 En travaillant comme décrit dans l'exemple 5, mais en employant des réactifs appropriés à la place de la N-acétyl-cystéine, on obtient les sels de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)-pyrimidine qui sont groupés dans le tableau suivant.

30

35

2590897

8

TABLEAU

5	Réactif employé	Rende- ment en g	Poids molé- culaire	Analyse élémentaire			
				Calculé			
				Trouvé			
				C	H	N	S

	Acide						
10	thiosa- licyclique (SKM/O15)	35	379,45	60,65% 61,56%	5,58% 5,60%	18,46% 18,41%	8,45% 8,48%

	S-carbo- xyméthyl- cystéine (SKM/O16)	37	404,44	41,58% 41,61%	5,98% 5,99%	20,78% 20,78%	7,93% 7,99%

20	2-ben- zoylmer- captopro- pionyl)- glycine (SKM O17)	46	492,55	51,21% 51,30%	5,73% 5,81%	17,05% 17,10%	6,51% 6,53%
25	-----						

EXEMPLE 9.

N-acétylcystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine. SKM/O18.

21,69 g de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine et 16,32 g de N-acétylcystéine sont dissous à chaud dans 100 ml d'alcool isopropylique. On refroidit et on ajoute 300 ml d'acétone, on sépare le précipité formé, qu'on lave avec de l'acétone et on sèche dans l'étuve. On obtient environ 35 g de produit. Les analyses spectrales confirment

la structure.

Analyse élémentaire (P.M. = 388,44)

Calculé (%) : C 43,29 H 6,23 N 21,64 S 0,25

Trouvé (%) : 43,41 6,36 20,90 0,27

5 EXEMPLES 10-12.

Selon le mode opératoire de l'exemple 9, mais en remplaçant la N-acétylcystéine par des réactifs appropriés, on obtient les sels de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine groupés dans le tableau suivant.

TABLEAU

	Réactif employé	Rendement en g	Poids moléculaire	Analyse élémentaire			
				Calculé	Trouvé		
				C	H	N	S
<hr/>							
Acide							
20	thiosa- licylique (SKM/O19)	35	379,45	50,65% 51,19%	5,58% 5,61%	18,46% 18,41%	8,45% 8,42%
<hr/>							
S-carbo-							
25	xyméthyl- cystéine (SKM/O20)	39	404,44	41,58% 41,62%	5,98% 6,00%	20,78% 20,71%	7,93% 7,91%
<hr/>							
2-benzoyl-							
30	mercapto- propionyl- glycine (SKM O21)	46,5	492,55	51,21% 51,31%	5,73% 5,85%	17,05% 17,10%	6,51% 6,53%

EXEMPLE 13.

N-acétylcystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-carboxybutylamino)pyrimidine (SKM/O22).

23,29 g de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-carboxybutylamino)pyrimidine et 16,32 g d'acétylcystéine sont dissous à chaud dans 80 ml d'alcool éthylique à 95° c.s. On concentre sous vide à environ 30 ml la solution ainsi obtenue ; par cristallisation à froid, on obtient environ 37 g du sel désiré. Les analyses spectrales confirment la structure.

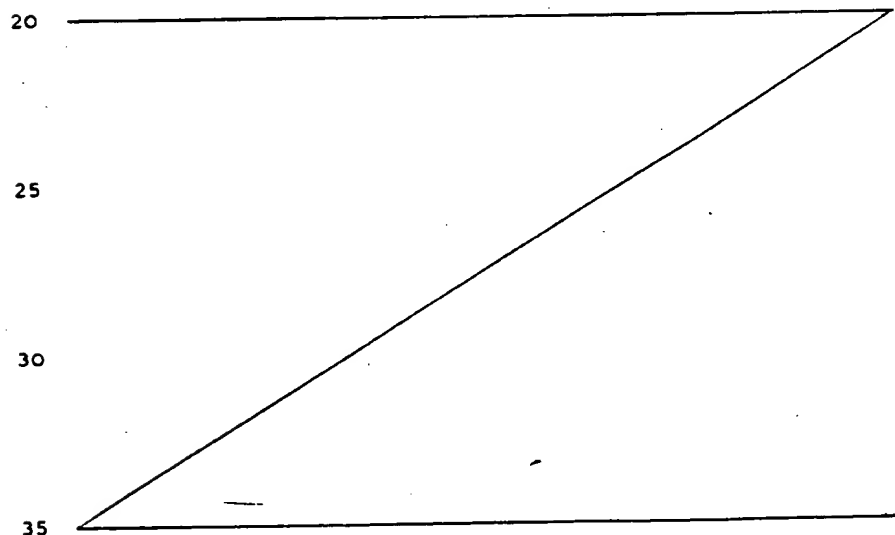
Analyse élémentaire (P.M. = 390,44)

Calculé (%) : C 43,07 H 6,20 N 17,94 S 8,21

Trouvé (%) : 43,12 6,18 18,05 8,28

EXEMPLES 14-16.

Selon le mode opératoire de l'exemple 3, mais en remplaçant la N-acétyl-cystéine par des réactifs appropriés, on obtient les sels de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-4-(4-carboxybutylamino)pyrimidine groupés dans le tableau suivant.



TABLEAU

Réactif employé	Rende- ment en g	Poids molé- culaire	Analyse élémentaire			
			Calculé Trouvé			
			C	H	N	S

Acide						
10 thiosa-	36	382,45	50,25%	5,80%	14,65%	8,38%
licylique			51,16%	5,81%	14,63%	8,31%
(SKM/O23)						

S-carbo-						
15 xyméthyl-	37	406,44	8,41%	5,95%	17,23%	7,8 %
cystéine			8,45%	6,01%	17,28%	7,8 %
(SKM/O24)						

2-benzoyl-						
20 mercapto-	46	494,55	51,0 %	5,71%	14,16%	6,48%
propionyl-			51,2 %	5,80%	14,18%	6,41%
glycine						
(SKM/O25)						

25 EXEMPLE 17.

2,4-diamino-4-(1-pipéridinyl)-1-(sulfoxy)pyrimidine (SKM/O26).

On ajoute 19,9 g de méthylcystéine à une solution de 28,19 g de 2,6-diamino-4-(1-pipéridinyl)-1-sulfoxy)pyrimidine hydrate dans 100 ml d'eau. Après solubilisation, la solution est lyophilisée. On obtient 40,09 g du produit désiré. Les analyses spectrales confirment la structure.

Analyse élémentaire (P.M. = 422,5)

2590897

12
 Calculé (%) : C 39,80 H 5,73 N 16,58 S 15,18
 Trouvé (%) : 39,85 5,86 16,71 15,08

EXEMPLES 18-20.

- 5 Selon le mode opératoire de l'exemple 12, mais en remplaçant la N-acétylcystéine par des réactifs appropriés, on obtient les sels de la 2,6-diamino-4-(1-piperidinyl)-1-(sulfoxy)pyrimidine qui sont inclus dans le tableau suivant.

TABLEAU

10	Réactif employé	Rendement en g	Poids moléculaire	Analyse élémentaire			
				Calculé	Trouvé		
				C	H	N	S
15	Arginine (SKM/O27)	44,8	449,52	40,08%	6,50%	24,93%	7,13%
				40,01%	6,52%	24,96%	7,17%
20	Lysine (SKM/O28)	41,55	416,48	43,26%	5,81%	20,18%	7,70%
				43,31%	5,90%	20,15%	7,65%
25	Diméthyl-carboxy-cystéine (SKM/O29)	48,1	482,56	39,83%	5,85%	14,51%	13,29%
				39,88%	5,91%	14,59%	13,21%

EXEMPLES DE FORMULATIONS.EXEMPLE A - Shampoing.

- 30 Lauryléthoxylate de sodium (27 %)
 Diéthanolamide de coco (90 %)
 Ethyléneglycol monostéarate
 Diester stéarique du polyéthyléneglycol
 Couleur
 35 Parfum

600 g
 60 g
 20 g
 20 g
 2,5 g
 5 g

2590897

13

	Préservant		q.s.
	SKM/O20-SKM/O21-SKM/O22	ana	2,0 g
	Eau désionisée	q.s.	à 1000
	<u>EXEMPLE B - Shampoing.</u>		
5	Lauryl éthoxylate de sodium (27 %)	600	g
	Diéthanolamide de coco (90 %)	60	g
	Ethylèneglycol monostéarate	20	g
	Diester stéarique de polyéthylèneglycol	20	g
	Couleur	2,5	g
10	Préservant		q.s.
	SKM/O14-SKM/O16-SKM/O17-SKM/O18-SKM/O19	ana	2,0 g
	Eau désionisée	q.s.	à 1000
	<u>EXEMPLE C - Lotion.</u>		
	Isopropylmyristate	10	g
15	PEG 6000 DS	20	g
	Alcool cétylique	20	g
	Antioxydant	1,0	g
	Carbopol 940	1,5	g
	Solution hydroxyde de sodium 10 %	3	ml
20	EDTA	0,5	g
	Ethanol	30	ml
	Composition parfumée	5	g
	SKM/O15	10	g
	Eau désionisée	q.s.	à 1000
25	<u>EXEMPLE D - Lotion.</u>		
	Isopropylmyristate	10	g
	PEG 6000 DS	20	g
	Alcool cétylique	20	g
	Antioxydant	1,0	g
30	Carbopol 940	1,5	g
	Solution hydroxyde de sodium 10 %	3,0	ml
	EDTA	0,5	g
	Ethanol	30	ml
	Composition-parfumée	5	g
35	SKM/O15-SKM/O16-SKM/O20	ana	0,335g

2590897

14

Eau désionisée		q.s. à 1000
<u>EXEMPLE E - Lotion.</u>		
	Isopropylmyristate	10 g
	PEG 6000 DS	20 g
5	Alcool cétylique	20 g
	Antioxydant	1,0 g
	Carbopol 940	1,5 g
	Solution hydroxyde de sodium 10 %	3,0 ml
	EDTA	0,5 g
		30 ml
10	Ethanol	
	SKM/O14-SKM/O15-SKM/O16-SKM/O17-	ana 0,56 g
	SKM/O18-SKM/O19-SKM/O21	q.s. à 1000
Eau désionisée		
<u>EXEMPLE F - Baume.</u>		
15	Alcool cétylique	25 g
	Solulan	10 g
	Ammonium quaternaire	10 g
	Nesatol	10 g
	Silicones	5 g
20	Glycol monopropylénique	10 g
	Glicam P 10	10 g
	PEG 6000 DS	30 g
	Mélange conservant	5 g
	Parfum	4 g
25	SKM/O22-SKM/O23-SKM/O24-SKM/O25	ana 2,5 g
<u>EXEMPLE G - Onguent.</u>		
	Cetomacrogal	18 g
	Alcool cétylstéarique	240 g
	Paraffine solide	150 g
30	Paraffine liquide	60 g
	Parfum	q.s.
	Conservant	q.s.
	Phosphate monosodique et bisodique	q.s. à pH 6,0
	SKM/O26-SKM/O27-SKM/O28-SKM/O29	ana 1,0 g
35	Eau désionisée	q.s. à 1000

Les nouveaux sels selon l'invention sont pourvus d'activités biologiques activantes les fonctions des follicules, qui se traduisent dans la prolongation de la phase "anagen" pendant la pousse des cheveux.

5 L'application topique des composés de la présente invention provoque une accélération de la pousse du poil dans des rongeurs avec alopecie induite par un traitement chronique avec des sels de thallium. Après la
10 suspension du traitement intoxicant, la pousse du nouveau poil dans les zones atteintes est résultée beaucoup plus rapide par rapport à celle observée chez les animaux traités localement avec d'autres produits d'emploi courant ou chez des animaux traités localement avec des quantités équivalentes de Minoxidyl.

15 Une autre remarque surprenante concerne l'effet mis en évidence par les sels des métabolites non-vaso-actifs, dont l'activité, d'un point de vue quantitatif, est résultée plus intense de celle du même Minoxidyl appliqué localement dans des quantités équivalentes.

20 Des expériences conduites sur des lapins New Zealand ou Fauves de Bourgogne ont démontré que l'application topique des composés de l'invention détermine une consistante augmentation de la vitesse de la pousse du poil dans des zones cutanées précédemment rasées et
25 diminue en outre l'entité de l'épilation spontanée dans des zones cutanées intactes. Dans les zones traitées, précédemment soumises au rasage, la vitesse moyenne de pousse du poil est résultée de 0,3 mm/jour étant environ 35 % plus grande que celle mise en évidence dans des
30 zones non traitées.

Ces observations ont été effectuées sur un échantillon de 80 lapins. L'activité maximale a été observée après 45-60 jours de traitement avec 1 mm/jour de chaque sel en deux applications par jour.

35 Les expériences susmentionnées ont confirmé la

2590897

16

surprenante efficacité dans le traitement local avec les sels des métabolites non-vasoactifs, plus grande que celle mise en évidence en employant des quantités équivalentes de Minoxidyl.

5

10

15

20

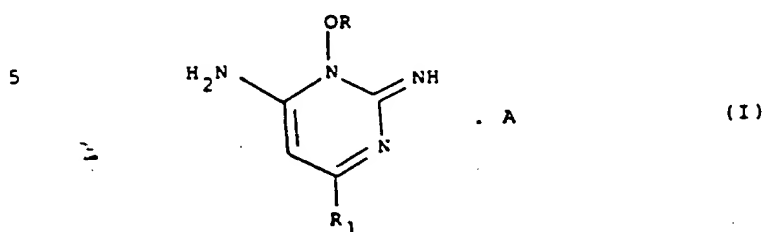
25

30

35

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale I :



où R représente hydrogène ou un groupe SO_3^- ;

R_1 représente un groupement pipéridine-1-yle, 3-hydroxy-pipéridine-1-yle, 4-hydroxy-pipéridine-1-yle ou 4-carboxybutylamine, à la condition que lorsque R est hydrogène

15 R_1 diffère de pipéridine-1-yle ;

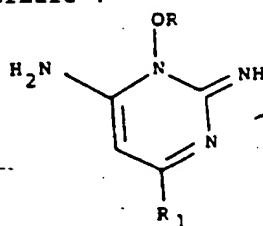
A représente un composé de nature acide choisi entre le groupe qui comprend N-acétyl-cystéine, acide thiosalicylique, carboxy-cystéine, 2-benzoylmercapto-propionylglycine ; lorsque R est un groupe $-\text{SO}_3^-$, A représente au contraire un composé de nature basique choisi entre le groupe qui comprend arginine, méthylcystéine, lysine ou diméthyl ester de la carboxy-cystéine ; groupes A dérivés des acides aminés peuvent être sous forme L, D ou D,L.

25 2. Composés selon la revendication 1 choisis dans le groupe constitué par :

- N-acétylcystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine ;
- thiosalicylate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine ;
- 30 - S-carboxyméthylcystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine ;
- 2-benzoylmercaptopropionylglycinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(3-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine ;
- 35 rimidine ;

- N-acétylcystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine ;
- thiosalicylate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine ;
- 5 - S-carboxyméthylcystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine ;
- 2-benzoylmercaptopropionylglycinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-hydroxypipéridine-1-yl)pyrimidine ;
- 10 - N-acétylcystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-carboxybutylamino)pyrimidine ;
- thiosalicylate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-carboxybutylamino)pyrimidine ;
- S-carboxyméthylcystéinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-carboxybutylamino)pyrimidine ;
- 15 - 2-benzoylmercaptopropionylglycinate de 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-(4-carboxybutylamino)pyrimidine ;
- 2,6-diamino-4-(1-pipéridinyl)-1-(sulfoxyate de méthylcystéine)pyrimidine ;
- 20 - 2,6-diamino-4-(1-pipéridinyl)-1-(sulfoxyate d'arginine)pyrimidine ;
- 2,6-diamino-4-(1-pipéridinyl)-1-(sulfoxyate de lysine)pyrimidine ;
- 25 - 2,6-diamino-4-(1-pipéridinyl)-1-(sulfoxyate de diméthylcarboxycystéine)pyrimidine.

3. Procédé pour la préparation des composés de formule I, caractérisé en ce qu'on fait réagir les composés de formule :

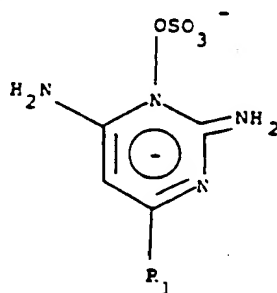


(Ia)

où R et R₁ ont les significations ci-dessus précisées avec les composés A, dans des quantités presque stoechiométriques en solution ou en suspension d'eau ou de solvants alcooliques C₁-C₄ à la température d'ébullition du solvant et en ce que le sel I est isolé par cristallisation dans le solvant partiellement ou entièrement évaporé, en ajoutant de l'acétone ou par lyophilisation lorsque le solvant est l'eau.

4. Procédé pour la préparation des composés de formule (Ia), où R' a les significations ci-dessus précisées, caractérisé en ce qu'on fait réagir la 2,6-diamino-4-chloro-pyrimidine à environ 100° dans la pyridine avec un excès de 3- ou 4-hydroxy-pipéridine ou d'acide 5-amino-pentanoïque et que le produit ainsi obtenu est oxydé par l'eau oxygénée dans une solution méthanolique et ensuite chauffé pendant une demi-heure à 60°C.

5. Procédé pour la préparation des composés de formule (Ib) :



(Ib)

où R₁ représente pipéridine-1-yle, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-pipéridinopyrimidine avec de l'acide chlorosulfonique dans de la pyridine.

6. Compositions cosmétiques pour la pousse des cheveux et pour le traitement des alopecies caractérisées en ce que comme ingrédient actif elles contiennent

2590897

20

un ou plusieurs composés selon la revendication 1 ou 2.

7. Compositions cosmétiques selon la revendication 6 sous forme de shampooing, lotion, baume, onguent, crème.

5 8. Compositions selon la revendication 6 ou 7, caractérisées en ce que les ingrédients actifs sont présents en pourcentages comprises entre 1 et 10 %.

10

15

20

25

30

35